



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Etiología actual y curso clínico de la Insuficiencia
Hepática Aguda en Cantabria.**

Current etiology and clinical course of Acute
Liver Failure in Cantabria.

Autor: Dña. Laura Samaniego Vega

Director/es: D. Emilio Fábrega García
D. José Ignacio Fortea Ormaechea

Santander, Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
Diseño del estudio.....	7
Población del estudio	7
Definición de grupos	7
Variables	7
Recogida de datos	9
Análisis estadístico	9
Aspectos éticos	9
RESULTADOS	10
Población del estudio	10
Características clínicas y analíticas de los pacientes con HAG e IHA	10
Supervivencia y tratamientos recibidos en pacientes con HAG e IHA	11
Características analíticas en función del tipo de etiología	11
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
AGRADECIMIENTOS.....	16
BIBLIOGRAFÍA	17
FIGURAS	19
Figura 1. Clasificaciones de la insuficiencia hepática aguda atendiendo a distintos puntos de corte temporales.	19
Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.	20
Figura 3. Número de casos anuales de hepatitis aguda grave (HAG) e insuficiencia hepática aguda (IHA) en Cantabria.	21
Figura 4. Causas de hepatitis aguda grave (Figura 4A) e insuficiencia hepática aguda (Figura 4B) distribuidos por años.	22
TABLAS.....	23
Tabla 1. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con HAG e IHA.	23
Tabla 2: Características analíticas de hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.	25
Tabla 3. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con insuficiencia hepática aguda.....	27
Tabla 4. Tratamientos recibidos en pacientes con hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.....	29
Tabla 5. Características analíticas agrupadas por etiología de la hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.....	30
Tabla 6. Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con hepatitis autoinmune.	34

RESUMEN

Introducción: En un estudio previo en Cantabria (periodo 2000-2010), la hepatitis B y la etiología indeterminada fueron las causas más frecuentes de insuficiencia hepática aguda (IHA). Este trabajo pretende actualizar la etiología y curso clínico de la hepatitis aguda grave (HAG) e IHA en Cantabria.

Pacientes y métodos: Se recogieron retrospectivamente todos los casos de HAG e IHA diagnosticados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre enero de 2011 y octubre de 2018.

Resultados: Se diagnosticaron 33 casos de HAG y 14 de IHA. La etiología más frecuente de HAG fue la hepatitis A (n=18, 54,5%), y de IHA la hepatitis autoinmune (n=6, 42,9%). La forma de presentación más frecuente de la IHA fue la hiperaguda (ninguna subaguda). La supervivencia libre de trasplante fue del 44,4%. Se realizó trasplante hepático en 5 pacientes con una supervivencia del 100%. A pesar de cumplir con criterios, 3 pacientes no fueron trasplantados por contraindicaciones al mismo, falleciendo durante el ingreso.

Conclusiones: Los casos de HAG fueron mayoritariamente producidos por la **hepatitis A**, todo ello en relación al brote epidémico ocurrido en Cantabria en los últimos 3 años. A diferencia del periodo anterior, la **hepatitis autoinmune** constituyó la causa más frecuente de IHA.

ABSTRACT

Introduction: A previous retrospective study (2000 to 2010) performed in Cantabria showed that viral hepatitis B, and indeterminate etiology were the most prevalent causes of acute liver failure (ALF). The objective of this research was to update the etiology and clinical course of Severe Acute Liver Injury (SALI) and ALF in Cantabria in the last eight years.

Methods: All cases of SALI and ALF diagnosed between January 2011 and October 2018 in the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, were retrospectively collected.

Results: There were a total of 33 patients diagnosed with SALI and 14 diagnosed with ALF. The most frequent etiology of SALI was Hepatitis A virus infection (n=18, 54,5%), and of ALF autoimmune hepatitis (n=6, 42,9%). The hyperacute ALF was the most common form of presentation (no cases of subacute ALF). The survival rate without a transplant was 44%. Five patients received a liver transplant with a 100% survival rate. Despite meeting criteria for liver transplantation, 3 patients did not receive a liver transplant due to contraindication and all of them died during hospitalization.

Conclusions: Hepatitis A virus infection was the most common cause of SALI in relation to the hepatitis A outbreak occurred in Cantabria during the last three years. In contrast to the previous period, autoimmune hepatitis was the most common etiology of ALF.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis aguda grave (HAG) y la insuficiencia hepática aguda (IHA) representan las formas más graves de daño hepático agudo sobre un hígado previamente sano. La primera se caracteriza por una necrosis hepatocelular aguda que cursa con coagulopatía (definida por prolongación del INR $> 1,5$) e ictericia, sin desarrollo de encefalopatía hepática (1). La aparición de esta última en un paciente con HAG define la presencia de una IHA, la cual necesariamente ha de aparecer en un tiempo inferior a 26 semanas. Esta entidad fue definida por primera vez por Trey y Davidson en 1970 con el término de “hepatitis fulminante” (5) y desde entonces se han utilizado en la literatura otros términos sinónimos como fallo hepático fulminante o fallo hepático agudo (2).

Una excepción a la “regla de hígado previamente sano” son las IHA acontecidas en pacientes con hepatopatía previa por enfermedad de Wilson, reactivación del virus de la hepatitis B, el síndrome de Budd-Chiari o la hepatitis autoinmune, siempre que estas fueran conocidas en un intervalo de tiempo inferior a 26 semanas (2-4).

Los datos epidemiológicos relacionados con la aparición de HAG son desconocidos, y generalmente tienen un buen pronóstico, a excepción de los casos infrecuentes que evolucionan hacia una IHA, que están gravados con una elevada morbi-mortalidad (1). La incidencia global de IHA en Occidente se calcula en menos de 10 casos por millón de habitantes y año (3). En España, un estudio previo del año 2007 mostró una incidencia aproximada de 1,4 casos por millón de habitantes y año (6). Según datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático la IHA constituye la indicación del 8% de los trasplantes hepáticos (7).

El intervalo de tiempo existente entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática es el parámetro más utilizado para clasificar a la IHA, existiendo varias clasificaciones en función del punto de corte utilizado (2) (Figura 1). Una de las más utilizadas es la clasificación de O’Grady por sus implicaciones pronósticas y etiológicas, que divide la IHA en hiperaguda (< 7 días), aguda (8-28 días), y subaguda (≥ 5 semanas) (Figura 1)(8). Las dos primeras cursan de forma similar con una coagulopatía severa, elevación intensa de transaminasas y moderada elevación de bilirrubina, mientras que la IHA subaguda se caracteriza por presentar una importante ictericia, una leve a moderada coagulopatía y elevación de transaminasas, y por asociar manifestaciones propias de hepatopatía crónica avanzada tales como la esplenomegalia o la ascitis. La aparición de la encefalopatía hepática en este tipo de IHA es tardía y se asocia a una baja supervivencia en ausencia de trasplante (2). El mejor conocimiento fisiopatológico de este síndrome, así como los avances en los cuidados intensivos de estos pacientes y la posibilidad de incluirlos en “alarma cero” de trasplante hepático, han supuesto una mejora significativa en la supervivencia de estos pacientes. De hecho, al compararlo con la era “pretrasplante” en que la supervivencia estimada era menor del 15%, la “espontánea” actual se estima en aproximadamente un 40% y alcanza con el trasplante hepático hasta el 80% al año del mismo (3).

El diagnóstico temprano de la causa de la IHA es uno de los objetivos principales en el manejo de esta entidad, ya que el conocimiento etiológico no solo aporta información pronóstica, sino que su reconocimiento precoz permite instaurar tratamientos específicos de forma precoz en aquellas causas que dispongan del mismo (p. ej. penicilina G y silimarina en la intoxicación por *Amanita phalloides* o N-acetil cisteína en la intoxicación por paracetamol)(2). Las causas de IHA varían enormemente según el área geográfica en la que nos encontremos. Así por ejemplo, la hepatitis E es una causa frecuente de IHA en mujeres embarazadas en la India, mientras que la sobredosis o intoxicación de paracetamol con intento suicida constituye una de las causas más frecuentes de IHA en EEUU y en el Reino Unido, mientras que en España es extremadamente infrecuente (4). Así, en el último estudio nacional español publicado al respecto, y en el que nuestro hospital participó, las causas más frecuentes de IHA durante el periodo 1992-2000 fueron las hepatitis virales (37%, la mayoría por el VHB), y etiología indeterminada (32%) (6). En un estudio posterior retrospectivo realizado en Cantabria (2000-2010), se pudo comprobar como la infección por el hepatitis B y la etiología indeterminada, continuaban siendo las causas más frecuentes de IHA, y seguía siendo excepcional la intoxicación por paracetamol (9).

OBJETIVOS

Este trabajo pretende analizar la etiología y curso clínico de la hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda durante los últimos ocho años en Cantabria. Los datos obtenidos se compararán con los del periodo 2000-2010, de cara a evaluar si existen cambios epidemiológicos en cuanto a la etiología, curso clínico y pronóstico de los pacientes con HAG e IHA en nuestra región.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo.

Población del estudio

El Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) es un hospital terciario con experiencia en trasplante hepático desde 1990. En la actualidad es el hospital de referencia para este programa en las comunidades autónomas de Cantabria y La Rioja, con una población conjunta cercana al millón de habitantes. La población del estudio incluye todos los casos de HAG e IHA diagnosticados o ingresados en nuestro hospital desde el 1 de enero del 2011 hasta el 30 de octubre del 2018. La búsqueda de los pacientes se realizó de la siguiente manera:

- Bases de datos de trasplante hepático y enfermedades hepáticas autoinmunes (COLHAI) del HUMV.
- Servicio de Admisión del HUMV: desde dicho Servicio se nos entregó el listado de todos los ingresos con diagnóstico de: “hepatitis aguda”, “hepatitis autoinmune” o “insuficiencia hepática aguda” acontecidos durante el periodo del estudio. La búsqueda no se pudo realizar por “hepatitis aguda grave”, al no constar este diagnóstico dentro del catálogo de diagnósticos.

Definición de grupos

- Hepatitis aguda grave (HAG): elevación aguda de transaminasas (> 3 veces el límite superior de la normalidad) y una actividad de protrombina $< 50\%$ y/o INR $> 1,5$ tras la administración de vitamina K.
- Insuficiencia hepática aguda (IHA) cuando además de una actividad de protrombina $< 50\%$ y/o el INR $> 1,5$ se asoció la presencia de encefalopatía hepática en las primeras 26 semanas, en un paciente sin hepatopatía previa. Esta definición incluye también la enfermedad de Wilson, el síndrome de Budd-chiari, la reactivación del virus de la hepatitis B y la hepatitis autoinmune a pesar de la existencia de cirrosis, siempre que esta fuera conocida en un tiempo inferior a 26 semanas.

Variables

- Datos epidemiológicos: Edad, sexo, raza, país de nacimiento, embarazo en momento de ingreso.
- Variables clínicas:
 - Síntomas prodrómicos: Náuseas/vómitos, dolor abdominal, dolor articular, fiebre, astenia, y/o anorexia.
 - Abuso de sustancias incluido el alcohol.
 - Intento autolítico por paracetamol u otras sustancias.

- Comorbilidades significativas: Cáncer sólido, cáncer hematológico, comorbilidad cardiológica y/o respiratoria, y/o trastornos psiquiátricos.
 - Subtipo IHA según la clasificación de O'Grady: hiperaguda (< 7 días), aguda (8-28 días), subaguda (>4 semanas). (Figura 1)
 - Encefalopatía hepática según escala West-Haven al ingreso y el grado máximo alcanzado.
 - MELD al ingreso y en el momento de inclusión en lista activa trasplante hepático.
 - Cumplimiento criterios de Kings-College y Clichy en cualquier momento.
 - Inclusión o no en lista activa trasplante hepático y causa de exclusión.
 - Realización de trasplante hepático y evolución tras el mismo incluido el fallecimiento.
 - Complicaciones extrahepáticas: Hipoglucemia, ascitis, aplasia médula ósea, sangrado gastrointestinal, sangrado no digestivo, insuficiencia renal aguda/reagudización de insuficiencia renal crónica (incluido necesidad de hemofiltración), insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca, infección, y/o complicaciones trombóticas.
 - Tratamientos recibidos: transfusión plasma, N-acetilcisteína, inhibidores de la bomba de protones, lactulosa, rifaximina, antibióticos profilácticos.
 - Duración hospitalización hasta alta, fallecimiento o trasplante hepático.
- Determinaciones analíticas:
 - Patrón analítico de la HAG/IHA: se determinará por el ratio R estimado al inicio del ingreso (ALT/límite superior normalidad (LSN) ALT)/(fosfatasa alcalina/LSN FA). De esta manera se distinguirán tres patrones: hepatocelular ($R > 5$), colestásica ($R < 2$), mixta ($R = 2-5$).
 - Estudio etiológico: serología virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B, C, D y E), serología familia virus herpes (VHS, CMV, VEB, VVZ), parvovirus y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), estudio hepatitis autoinmune (gammaglobulinas, Inmunoglobulina Ig G, A y M y anticuerpos antinucleares, anti-músculo liso, anti-LKM y anti-mitocondriales, así como Inmunoblot hepático), estudio enfermedad de Wilson (ceruloplasmina, cobre en sangre y orina, anillo de Kayser-Fleicher).
 - Niveles basales y más alterados (bajos o altos según corresponda): ALT, AST, fosfatasa alcalina, GGT, bilirrubina, LDH, hemoglobina, leucocitos totales, plaquetas, creatinina, urea, amonio venoso, fosfato, albúmina, actividad de protrombina (%), INR, fibrinógeno, factor V, niveles de paracetamol, pH, HCO₃, lactato.
 - Tiempo hasta normalización perfil hepático en aquellos con resolución del cuadro sin necesidad de trasplante hepático.
 - Otras:
 - Biopsia hepática: vía percutánea o transyugular.
 - Gradiente de presión venosa hepática (GPVH).
 - Pruebas de imagen: Ecografía abdominal, TAC, RMN.

Recogida de datos

Para obtener los datos de los pacientes se recurrió a la base de datos de pacientes trasplantados, historia clínica electrónica, haciendo uso tanto de la historia escaneada antigua como de la información recogida en el programa Altamira. Los documentos fuente fueron la historia clínica y los informes de pruebas complementarias. Se creó una base en Excel con todas las variables previamente descritas. Los datos identificativos de los pacientes estuvieron disociados y codificados mediante un código interno que impidió identificar directamente a los pacientes. Solamente se incluyó la información relevante para el objetivo del estudio y sólo fue accesible a los investigadores del estudio a través de una clave secreta.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico en función de su distribución normal o no valorada por la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cualitativas se expresaron como valor absoluto y proporción. Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student no pareada o análisis de la varianza, y la prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó con IBM SPSS Statistics v22.0 para Mac (IBM Corp, Armonk, NY).

Aspectos éticos

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes, se ajustaron a lo dispuesto en la normativa aplicable [Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)]. En todo momento se siguieron los postulados de Buenas Prácticas Clínicas y las convenciones internacionales sobre la protección de los individuos en investigación clínica (Declaración de Helsinki y posteriores actualizaciones). La participación en este estudio no supuso riesgo adicional alguno para los pacientes, ya que se desarrolló a partir de la información procedente de sus historias clínicas. Dado el carácter retrospectivo del estudio (el periodo de observación es anterior a la inclusión del paciente en el estudio), no se requirió solicitar un consentimiento informado a los sujetos que se incluyeron en el proyecto.

Las actividades del estudio como la redacción del protocolo, el diseño del CRD, la inclusión de los datos de los pacientes y el análisis estadístico se realizaron de forma altruista por los investigadores participantes sin obtener prestación económica alguna. Dado que se trató de un estudio retrospectivo, las pruebas diagnósticas y los tratamientos que recibieron los pacientes fueron los que les correspondieron por práctica clínica habitual sin que la inclusión en el estudio repercutiera en coste adicional alguno en lo que respecta a su asistencia sanitaria.

RESULTADOS

Población del estudio

Tal y como se muestra en la Figura 2, la preselección de los pacientes aplicando los criterios de búsqueda antes señalados incluyó a 289 pacientes. De estos, finalmente se seleccionaron 33 con HAG y 14 con IHA. El número de casos de HAG aumentó de forma significativa desde el 2016 y alcanzó el pico máximo en 2018, mientras que el número de casos de IHA se mantuvo relativamente estable a lo largo de todo el periodo del estudio (Figura 3).

Características clínicas y analíticas de los pacientes con HAG e IHA

La tabla 1 recoge las características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con HAG e IHA incluidos en nuestro estudio. Atendiendo a la etiología, la causa más frecuente de HAG fue la hepatitis A (todos los casos a partir de 2016) y de IHA la hepatitis autoinmune (distribución relativamente uniforme anual), respectivamente (Figuras 4A y 4B). Las otras causas más frecuentes de HAG fueron la tóxica no relacionada con paracetamol y la isquémica (ambas 12,1%), mientras que para los casos relacionados con IHA, las otras causas implicadas fueron la infección por el virus de la hepatitis B, la tóxica no relacionada con el consumo de paracetamol y la etiología indeterminada (14,3%). Respecto a los dos únicos casos de IHA relacionados con la infección por el virus de la hepatitis B, esta aconteció en el contexto de una reactivación del VHB. En un caso de forma espontánea en un paciente natural de China con conocimiento de la infección, pero sin seguimiento médico de la misma; y en el otro tras quimioterapia sin haberse pautado profilaxis antiviral contra el mismo.

Tanto en la HAG como en la IHA la mayoría de los pacientes fueron de raza caucásica y asociaron síntomas prodrómicos, mientras que la presencia de comorbilidades en ambos grupos fue escasa (Tabla 1). Los pacientes con IHA respecto a los pacientes con HAG tuvieron una edad más avanzada, un mayor número de complicaciones extrahepáticas, mayor mortalidad y estancia hospitalaria. Además, analíticamente, los pacientes con IHA presentaron alteraciones hematológicas con más frecuencia (i.e. leucocitosis, anemia y trombopenia), menor cifra de ALT, un mayor trastorno de la coagulación y niveles más elevados de amonio (Tabla 2).

En los pacientes con HAG, los síntomas prodrómicos dominantes fueron las náuseas (51,5%) y la astenia (48,5%), mientras que la aparición de complicaciones extrahepáticas fue, como hemos comentado, infrecuente (21,2%), siendo la insuficiencia renal aguda y el desarrollo de infecciones las más frecuentes (9,1% en ambos casos) (Tabla 1). Todos los pacientes tuvieron elevación intensa de transaminasas (i.e. > 900 U/L) con hiperbilirrubinemia moderada en la mayor parte de los casos (Tabla 2).

Respecto al grupo de pacientes con IHA, la presentación hiperaguda fue la más frecuente (64,3%), sin objetivar ningún caso con presentación subaguda. Los casos con presentación hiperaguda tuvieron un MELD más elevado al ingreso y en el momento del trasplante, y cumplieron con menos frecuencia que el grupo de pacientes con

presentación aguda los criterios del King's College (Tabla 3). De forma global, el síntoma prodrómico predominante fue la astenia (71,4%) seguida por el dolor abdominal (42,9%). Hubo una alta prevalencia de complicaciones extrahepáticas (71,4%), siendo las más frecuentes la insuficiencia respiratoria (78,6%) y la insuficiencia renal aguda (50%), ambas de frecuente origen multifactorial (Tabla 1). En todos los pacientes se observó una elevación marcada de las transaminasas, mientras que el grado de hiperbilirrubinemia fue más variable que en el grupo de pacientes con HAG, alcanzando cifras tan elevadas como de 62,2 mg/dl y tan bajas como de 5,5 mg/dl (Tabla 2).

Supervivencia y tratamientos recibidos en pacientes con HAG e IHA

La mortalidad en el grupo de pacientes con HAG fue baja (6,1%), falleciendo dos pacientes como consecuencia de un fallo multiorgánico de origen infeccioso y de una rotura de un aneurisma de aorta abdominal (Tabla 1). Los fármacos más utilizados fueron los inhibidores de la bomba de protones y los antibióticos, los cuales fueron utilizados con similar frecuencia que en el grupo de pacientes con IHA. Un pequeño pero significativo porcentaje de pacientes con HAG no relacionada con la toma de paracetamol recibió tratamiento con N-acetilcisteína (n=5, 17,2%). La administración de plasma (31%) fue siempre en contexto de procedimientos invasivos (Tabla 4).

En los pacientes con IHA, la supervivencia libre de trasplante fue del 44,4%. De los 5 pacientes incluidos en alarma cero, el tiempo medio en lista activa fue de 1,2 días, realizándose el trasplante en todos ellos con una supervivencia global del 100% al final del ingreso hospitalario. Uno de los pacientes trasplantados falleció a los 5 meses del trasplante tras presentar una aplasia medular refractaria que no respondió al trasplante de médula ósea. El resto de pacientes trasplantados siguen vivos, por lo que la supervivencia a largo plazo fue del 83,3%. A pesar de cumplir criterios de trasplante, tres pacientes no fueron incluidos en lista de trasplante por contraindicaciones al mismo y fallecieron durante el ingreso hospitalario (Tabla 3).

En comparación con los pacientes con HAG, los pacientes con IHA recibieron con más frecuencia N-acetilcisteína, plasma (de nuevo en contexto de procedimientos invasivos) y tratamiento para la encefalopatía hepática (lactulosa y rifaximina) (Tabla 4).

Características analíticas en función del tipo de etiología

En la tabla 5 se recogen las características analíticas agrupadas por etiologías con independencia de que se traten de una HAG o una IHA. El escaso número de pacientes en algunos grupos impidió realizar comparaciones adecuadas, pero sí permitió comprobar el comportamiento analítico característico de algunas etiologías. Así, es de destacar la elevación muy marcada de transaminasas con escaso incremento de la bilirrubina en el escaso número de pacientes incluidos con intoxicación por paracetamol. Este mismo hecho lo observamos en los paciente con hepatitis isquémica, si bien aunque la elevación de transaminasas no fue tan intensa, sí cursó en todos los pacientes con un ratio AST/ALT basal > 1, lo que lo diferencia de la hepatitis A en que en este grupo el ratio fue mayoritariamente <1.

Mención especial merece el subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmune, que como ya hemos comentado fue la causa más frecuente de IHA de los pacientes incluidos en el estudio. Las características demográficas, clínicas y analíticas de estos pacientes se detallan en la tabla 6. Hubo un predominio del sexo femenino (78%) y el rango de edad fue muy variable (21-66 años). Es de destacar que hasta un tercio de estos pacientes tenía asociada otra enfermedad autoinmune.

La mayor parte de los pacientes presentaron al ingreso anticuerpos antinucleares y/o antimúsculo liso positivos (78%). Es de destacar que el inmunoblot hepático no sirvió de ayuda diagnóstica en los pacientes con los anticuerpos antinucleares y/o antimúsculo liso negativos. Por otro lado, la elevación de IgG solo se objetivó en el 44,4% de los casos. La biopsia hepática fue de gran ayuda diagnóstica, llevándose a cabo en 6 de los 9 pacientes con hepatitis autoinmune (66,7%), siendo la vía transyugular la más utilizada (83,3%). Si bien, el análisis histológico mostró la presencia de hepatitis de la interfase en la gran mayoría de los pacientes (83,3%), la alteración predominante fue la hepatitis lobulillar que estuvo presente en todos los pacientes (100%). La preeminencia del infiltrado linfoplasmocitario solo se observó en un paciente, mientras que en el resto era de tipo mixto con presencia concomitante de neutrófilos y, en menor medida, eosinófilos. Otros cambios histológicos sugestivos de origen autoinmune, como presencia de rosetas y emperipolesis, también estuvieron presentes, aunque en menor porcentaje que la hepatitis de la interfase (50% y 33,3%, respectivamente). La mayoría de los pacientes mostró en el momento del diagnóstico un grado de fibrosis avanzada (F3, 66,7%), aunque en ningún caso se observó la presencia de cirrosis instaurada. Es de destacar que en los cinco pacientes a los que se les obtuvo la biopsia hepática por vía transyugular, se realizaron medidas del gradiente de presión venosa hepática y en todos se objetivó un gradiente ≥ 10 mmHg, compatible con una hipertensión portal significativa. Dos pacientes requirieron trasplante hepático y fueron los únicos que no recibieron tratamiento corticoideo por ausencia de un diagnóstico claro y un empeoramiento rápidamente progresivo en el ingreso hospitalario. El resto, incluido tres pacientes con inicio de corticoides tras instauración de una IHA, respondieron adecuadamente al tratamiento y presentaron una evolución favorable.

DISCUSIÓN

Este trabajo ha analizado la causas y curso clínico de la HAG e IHA acontecidos en Cantabria desde 2011 hasta 2018. A diferencia de lo observado durante el periodo 2000-2010 en el que la causas predominantes de IHA fueron la hepatitis B y el origen indeterminado, durante los últimos 8 años las etiologías más frecuentes de HAG e IHA fueron la hepatitis A y la hepatitis autoinmune, respectivamente (9). Por tanto, estos datos ponen de relieve un cambio etiológico de la IHA en el que la hepatitis B ha dejado de ser la causa predominante, sustituyéndose por la hepatitis autoinmune, hecho similar a lo observado recientemente en el registro argentino de trasplante hepático (10). Por otro lado, se corrobora que la sobredosis o intoxicación por paracetamol todavía representa una causa excepcional de IHA/HAG en nuestro medio. Este cambio etiológico no ha tenido repercusiones negativas en la mortalidad, ya que al igual que en los periodos anteriores, la supervivencia ha sido excelente en los receptores de trasplante y la mortalidad ha seguido siendo baja en ausencia del mismo (aunque notablemente inferior al periodo anterior).

La hepatitis aguda por el virus de la hepatitis A ha sido la causa predominante de HAG en nuestro estudio, hecho que se ha producido en el contexto del brote epidémico de hepatitis A acontecido en Europa y otras partes del mundo, incluido los Estados Unidos de América, desde junio de 2016 (11-24). Así, en otro trabajo de fin de grado presentado también en este curso lectivo, y dirigido por los mismos directores del presente trabajo, se observó un aumento de la incidencia de hepatitis A desde octubre de 2016 en Cantabria. Al igual que en los otros países, estos casos parecieron afectar predominantemente a hombres que tenían sexo con otros hombres y con frecuencia fueron graves y/o requirieron ingreso hospitalario, pese a que ninguno evolucionó a IHA. Respecto a las otras etiologías y a diferencia de estudios procedentes de países anglosajones donde la toxicidad por paracetamol constituye la causa predominante de HAG (1), esta etiología como ya hemos citado sigue siendo infrecuente en nuestro medio. Además, como era de esperar, las complicaciones extrahepáticas y mortalidad fueron notablemente inferiores a la del grupo de pacientes con IHA. No obstante, las primeras fueron relativamente frecuentes (21,2%), especialmente las infecciones, lo que pone de manifiesto la necesidad de una adecuada vigilancia del desarrollo de infecciones nosocomiales en estos pacientes. Respecto a los tratamientos recibidos, llama la atención la frecuente administración de N-acetilcisteína, lactulosa e inhibidores de la bomba de protones en un contexto donde su administración a día de hoy no está aceptada (los dos primeros) o es cuestionada (el último) (2-4). Otro estudio ha mostrado también el frecuente uso de N-acetilcisteína en pacientes con HAG no causada por paracetamol (1), lo cual refleja la presunción (extrapolada del ensayo clínico que estableció su utilización en pacientes con IHA no por paracetamol (25)), de que su administración es tanto más eficaz cuanto más precoz se administre en pacientes con HAG/IHA.

Como ya hemos mencionado previamente, el resultado más relevante del presente trabajo es que la hepatitis autoinmune ha reemplazado a la hepatitis B como principal causa de IHA. Las otras causas más frecuentes fueron la hepatotoxicidad no relacionadas con la administración de paracetamol, la indeterminada y hepatitis B. La hepatitis B, que en las dos décadas precedentes fue la principal causa de la IHA en

nuestra comunidad (6, 9), en nuestro estudio fue la causa de la misma en tan solo dos pacientes. Este descenso de casos de HAG e IHA probablemente se debe al éxito de la inclusión de la vacuna de la hepatitis B en el calendario vacunal en Cantabria desde el año 1996 (9). Los dos pacientes con hepatitis B en nuestro estudio aparecieron uno en el contexto de una reactivación del VHB tras quimioterapia, y el otro ocurrió en un paciente natural de China con conocimiento de la infección, pero sin seguimiento médico de la misma. Ambos representan dos colectivos de riesgo donde la ausencia de medidas preventivas y/o terapéuticas puede ser responsables de nuevos casos de IHA a pesar de los programas de vacunación vigentes (9) .

La mortalidad “libre” de trasplante en este estudio fue elevada (63,6%), aunque inferior a la observada en el periodo de estudio previo (80%), lo cual probablemente esté relacionado tanto con los avances en el manejo de los pacientes críticos como a la buena respuesta al tratamiento corticoideo en los pacientes con hepatitis autoinmune. Así, como ya hemos comentado, la administración de este fármaco en tres pacientes con IHA instaurada fue eficaz en la resolución del cuadro clínico sin necesidad de trasplante hepático. En aquellos pacientes que requirieron trasplante, y al igual que en el periodo anterior, éste siguió ofreciendo unos excelentes resultados con una supervivencia del 100% al final del ingreso hospitalario. El tiempo en lista fue nuevamente muy corto, de aproximadamente un día. Tres pacientes con contraindicaciones al trasplante y con criterios para el mismo fallecieron durante el ingreso hospitalario, lo cual pone de relieve que el trasplante hepático constituye la única alternativa de tratamiento en algunos casos de IHA (3).

Otro aspecto relevante del presente trabajo es la forma de presentación de la hepatitis autoinmune que debuta como HAG o IHA. A diferencia de su presentación clásica (26), solo un 55,6% de los pacientes tenían concomitantemente una elevación de la IgG y anticuerpos antinucleares y/o anti-musculo liso positivos, la afectación histológica predominante fue la hepatitis lobulillar, y el infiltrado inflamatorio fue mayoritariamente de tipo mixto. Estas características especiales han de tenerse en cuenta para poder llevar a cabo un diagnóstico y tratamiento precoces (26). De hecho, en los dos únicos pacientes con este diagnóstico que requirieron trasplante, su sospecha fue tardía e impidió iniciar corticoides.

Nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el carácter retrospectivo del estudio impidió la recogida completa de variables tan importantes como el factor V de la coagulación para determinar el cumplimiento de los criterios de Clichy. En segundo lugar, la identificación de pacientes con HAG de acuerdo a nuestros criterios de búsqueda fue incompleta, ya que la HAG carece de una codificación clínica propia, que impide su correcta selección por parte del Servicio de Admisión y Documentación Clínica. Además, es probable que pacientes con HAG atendidos en otros hospitales de Cantabria o La Rioja no fuesen trasladados al HUMV por unas bajas expectativas de mejoría pese a un manejo multidisciplinario en este hospital terciario (p. ej. por una edad avanzada y/o otras comorbilidades importantes). Por último, el escaso número de pacientes dentro de cada grupo etiológico impide hacer comparaciones adecuadas.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1. Los casos de hepatitis aguda grave fueron mayoritariamente producidos por la hepatitis A, todo ello en relación al brote epidémico ocurrido en Cantabria en los últimos 3 años.
2. A diferencia del periodo 2000-2010 en el que la hepatitis B e indeterminada fueron la causas más frecuentes de insuficiencia hepática aguda en nuestra comunidad, en los últimos 8 años la hepatitis autoinmune ha pasado a ser la etiología predominante.
3. La sobredosis de paracetamol todavía representa una causa excepcional de hepatitis aguda grave y de insuficiencia hepática aguda en nuestro medio.
4. La forma de presentación de la hepatitis autoinmune que debuta como hepatitis aguda grave o insuficiencia hepática aguda difiere notablemente respecto a la hepatitis autoinmune “clásica”.
5. En ausencia de trasplante hepático la supervivencia de la insuficiencia hepática aguda sigue siendo baja, y excelente en aquellos receptores del mismo.

AGRADECIMIENTOS

Las primeras palabras de este trabajo han de ser, necesariamente, de agradecimiento y, por eso están dedicadas a las personas que me rodean y a todas aquellas que han realizado importantes aportaciones en el desarrollo del mismo porque sin ellas este trabajo no hubiera sido posible.

Quiero comenzar dando las gracias al Dr. Emilio Fábrega García y al Dr. José Ignacio Fortea Ormaechea, por iniciarme en la investigación, por enseñarme a afrontarla, respetando y apoyando mi trabajo y facilitándolo, poniendo a mi disposición todos los recursos necesarios. Por su responsabilidad y compromiso con este trabajo, mi más sincero agradecimiento.

Gracias, también, a los médicos y personal sanitario con los que he compartido este curso y este trabajo, por su colaboración y ayuda, por haberme brindado energía y ánimo, por compartir aspectos del trabajo y de la vida y, sobre todo por su calidad humana.

A mis compañeros de estudios, Sergio y Patricia, ya y para siempre amigos, gracias por vuestra amistad, por vuestro ánimo y por vuestra ayuda. Nadie mejor que vosotros entiende que a veces faltan las fuerzas y habéis estado ahí para recordarme que después de un mal día, siempre vienen muchos buenos cuando tienes gente como vosotros para compartirlos.

Citar a aquellos amigos, cuya contribución aunque no científica, ha sido ciertamente imprescindible por compartir la vida conmigo (los buenos y los malos momentos). Por las charlas recordándome que hay un mundo fuera, por sacarme de “los pozos” con cariño y buen humor, gracias a Estefanía, Javier, Alejandra, Marga y Nerea.

A ti, Adrián, por estar ahí, aún cuando no sabía lo importante que podías llegar a ser en mi vida. Gracias por las tardes de estudio y de risas, por tu infinita ayuda con este trabajo y por compartir desde el cariño y el respeto esta dedicación que tanto nos llena, como es la Medicina.

Por último, pero no menos importante, infinitas gracias a mi familia, por su apoyo constante, incondicional y respetuoso con mi libertad. Siempre a mi lado, con infinita paciencia y confianza, para solucionar las dificultades que me han surgido, para todo. Gracias por estar siempre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The Natural History of Severe Acute Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1389-96.
2. Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047-81.
3. Escorsell A, Castellote J, Sanchez-Delgado J, et al. Management of acute liver failure. Clinical guideline from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(1):51-64.
4. Herrine SK, Moayyedi P, Brown RS, Jr., et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):648-64.e5.
5. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis*. 1970;3:282-98.
6. Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl*. 2007;13(10):1389-95.
7. Germani G, Theocharidou E, Adam R, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*. 2012;57(2):288-96.
8. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342(8866):273-5.
9. Fabrega E, Mieses MA, Teran A, et al. Etiologies and outcomes of acute liver failure in a spanish community. *Int J Hepatol*. 2013;2013:928960.
10. Mendizabal M, Tagliafichi V, Rubinstein F, et al. Liver transplantation in adults with acute liver failure: Outcomes from the Argentinean Transplant Registry. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):338-44.
11. Beebejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(5).
12. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill*. 2017;22(5).
13. Charre C, Ramiere C, Roque-Afonso AM, et al. Hepatitis A outbreak in HIV-infected MSM and in PrEP-using MSM despite a high level of immunity, Lyon, France, January to June 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(48).

14. Lanini S, Minosse C, Vairo F, et al. A large ongoing outbreak of hepatitis A predominantly affecting young males in Lazio, Italy; August 2016 - March 2017. *PLoS One*. 2017;12(11):e0185428.
15. Rodriguez-Tajes S, Perpinan E, Caballol B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int*. 2018;38(4):588-93.
16. Fraile M, Barreiro Alonso E, de la Vega J, et al. Acute hepatitis due to hepatitis A virus during the 2017 epidemic expansion in Asturias. Spain. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(10):391-4.
17. Boucher A, Meybeck A, Alidjinou K, et al. Clinical and virological features of acute hepatitis A during an ongoing outbreak among men who have sex with men in the North of France. *Sex Transm Infect*. 2019;95(1):75-7.
18. Alberts CJ, Boyd A, Bruisten SM, et al. Hepatitis A incidence, seroprevalence, and vaccination decision among MSM in Amsterdam, the Netherlands. *Vaccine*. 2019;37(21):2849-56.
19. Bradley-Stewart A, Smith-Palmer A, Hawkins G, et al. Hepatitis A-2017 an unusual year in Scotland. *J Clin Virol*. 2019;115:1-4.
20. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, et al. Hepatitis A Outbreak Among Men Who Have Sex With Men in a Country of Low Endemicity of Hepatitis A Infection. *J Infect Dis*. 2017;215(8):1339-40.
21. Rivas V, Barrera A, Pino K, et al. Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017. *Euro Surveill*. 2018;23(9).
22. Gozlan Y, Bar-Or I, Rakovsky A, et al. Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016 - June 2017. *Euro Surveill*. 2017;22(29).
23. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA, et al. Increase in Hepatitis A Virus Infections - United States, 2013-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(18):413-5.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. 14 September 2018.
25. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64, 64.e1.
26. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.

FIGURAS

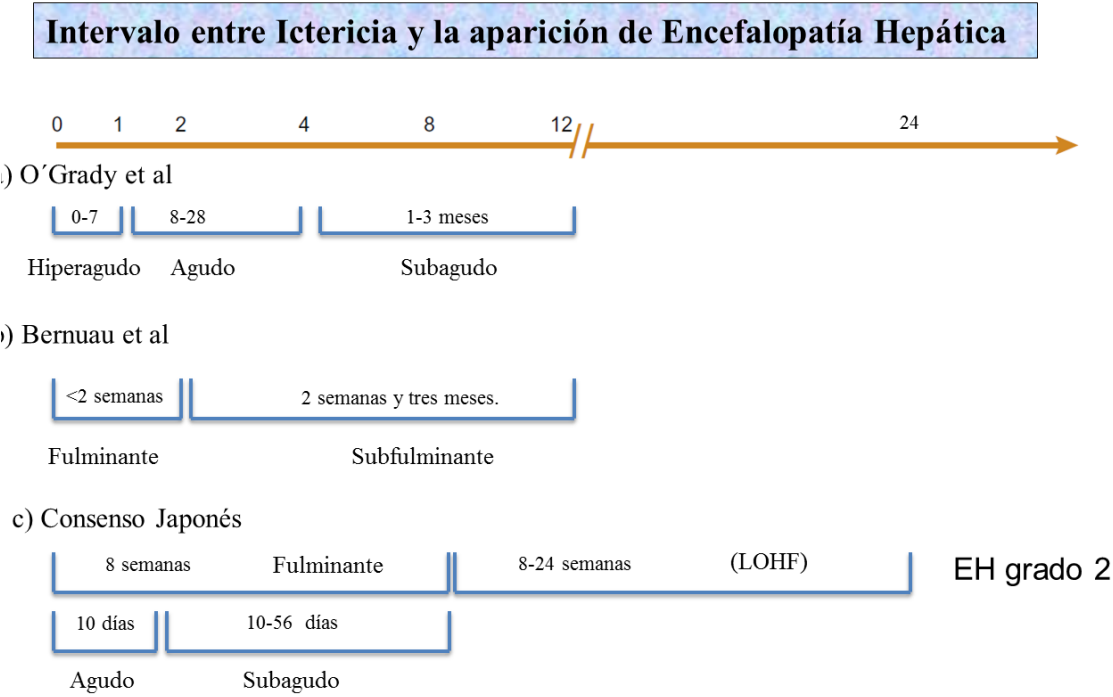


Figura 1. Clasificaciones de la insuficiencia hepática aguda atendiendo a distintos puntos de corte temporales.

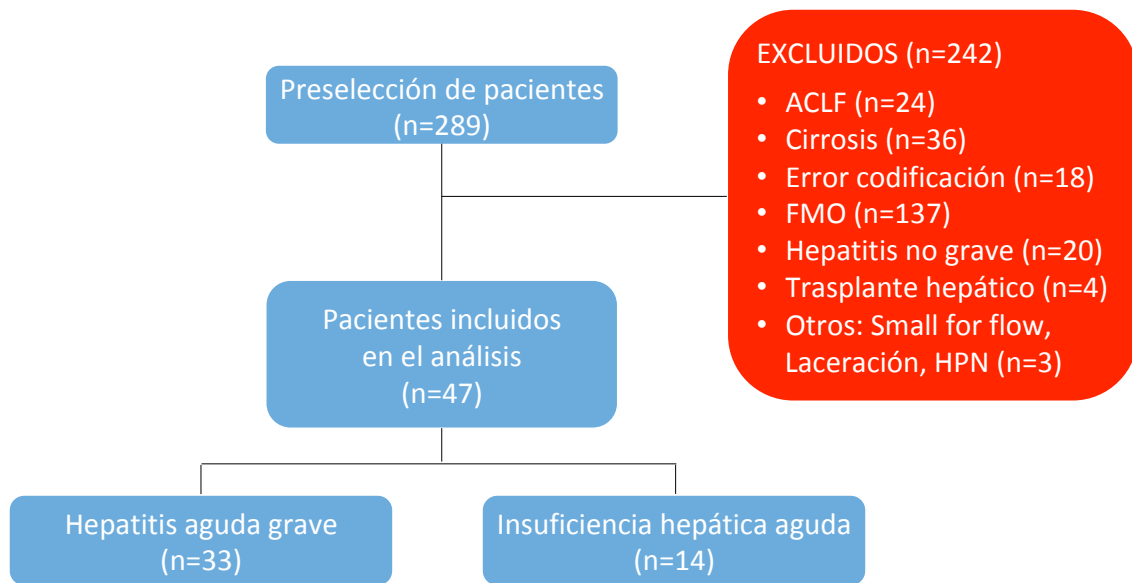


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.

Abreviaturas: ACLF: acute on chronic liver failure; FMO: fracaso multiorgánico de origen no hepático; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

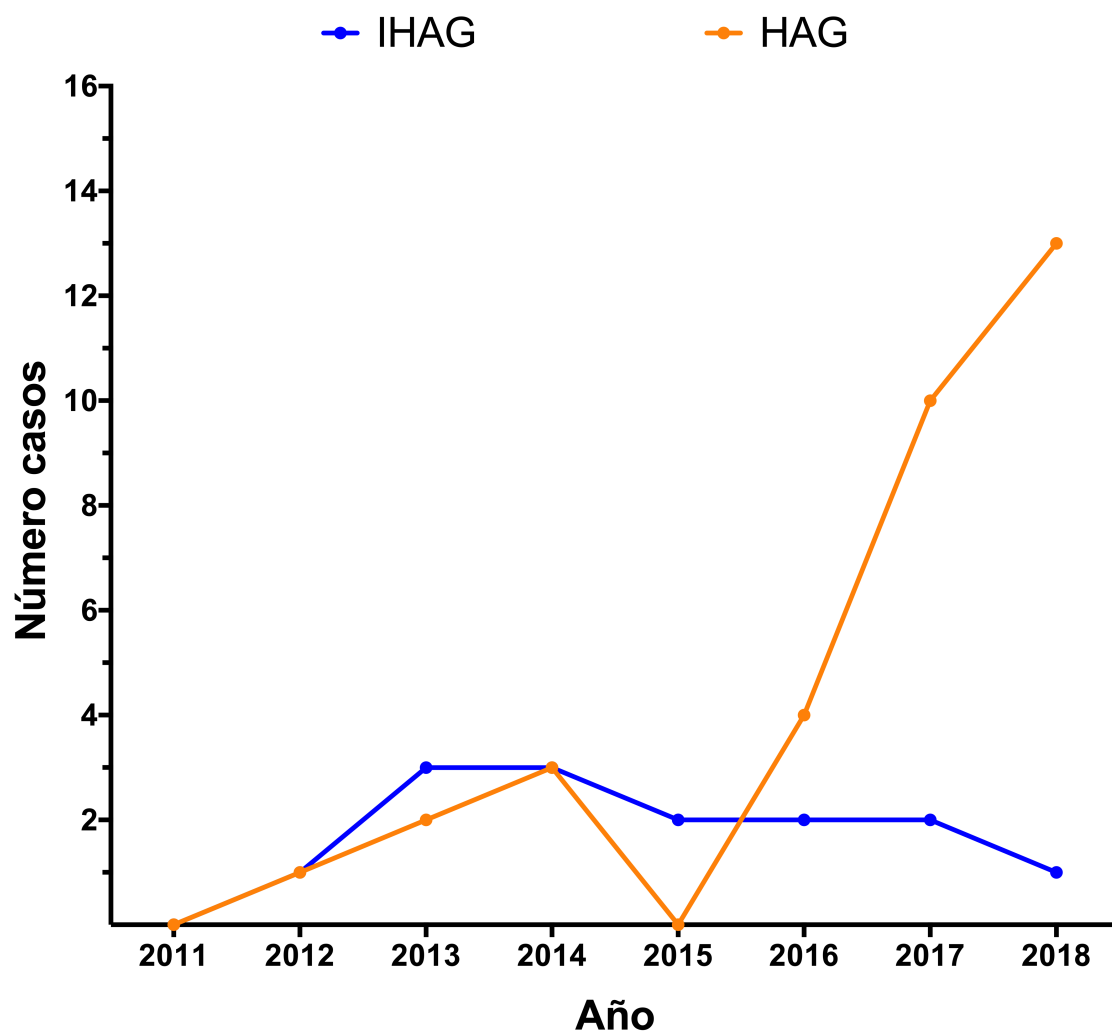


Figura 3. Número de casos anuales de hepatitis aguda grave (HAG) e insuficiencia hepática aguda (IHA) en Cantabria.

Figura 4A

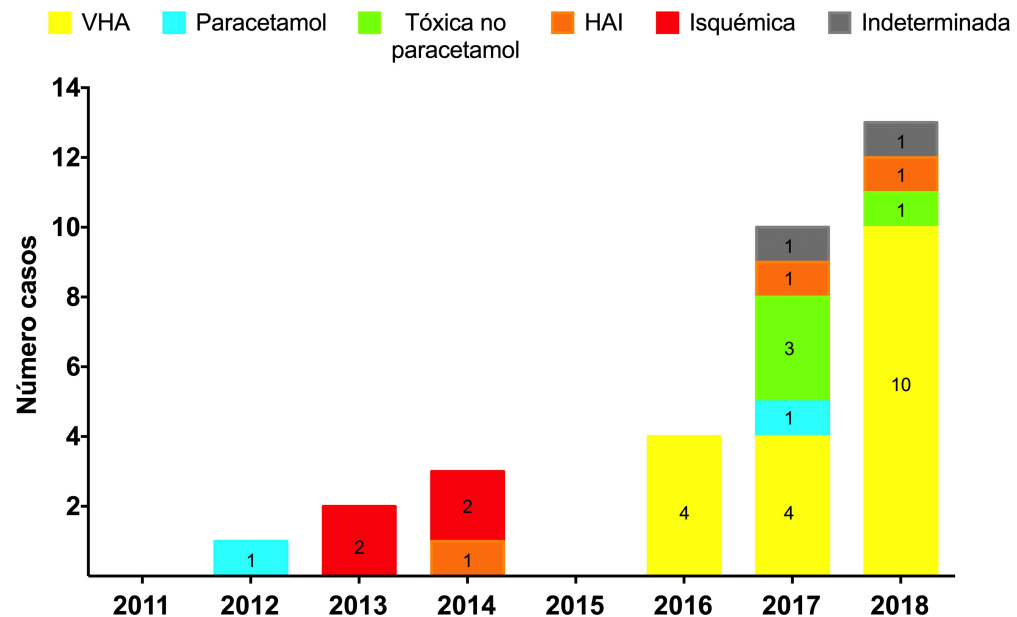


Figura 4B

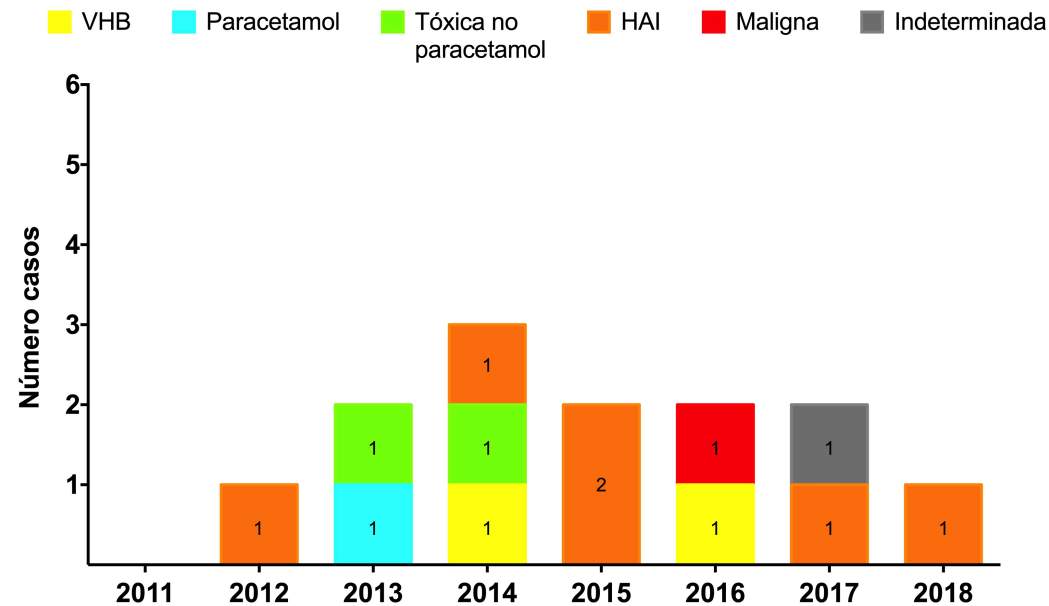


Figura 4. Causas de hepatitis aguda grave (Figura 4A) e insuficiencia hepática aguda (Figura 4B) distribuidos por años.

TABLAS

Tabla 1. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con HAG e IHA.

Variables *	Hepatitis aguda grave (n=33)	Insuficiencia hepática aguda (n=14)	p
Edad (años)	43,7 (14,5)	54,7 (23,2)	0,008
Sexo (Mujer)	13 (39,4)	9 (64,3)	0,2
Raza			
Caucásico	31 (93,9)	12 (85,7)	0,1
Afroamericano	0 (0)	1 (7,1)	
Latino	2 (6,1)	0 (0)	
Asiático	0 (0)	1 (7,1)	
Embarazo	1 (3)	0 (0)	1
Comorbilidades			0,417
Trast. Psiquiátricos	4 (25)	1 (9,1)	
Respiratoria	0 (0)	1 (9,1)	
Cardiológica	2 (12,5)	2 (18,2)	
Enfermedad autoinmune	1 (6,3)	2 (18,2)	
Cáncer sólido	2 (12,5)	2 (18,2)	
Cáncer hematológico	0 (0)	1 (9,1)	
Abuso de sustancias	3 (18,8)	0 (0)	
Otra	4 (25)	2 (18,2)	
Etiología			0,002
Virus hepatitis A	18 (54,5)	0 (0)	
Virus hepatitis B	0 (0)	2 (14,3)	
Tóxica paracetamol	2 (6,1)	1 (7,1)	
Tóxica no paracetamol	4 (12,1)	2 (14,3)	
Hepatitis autoinmune	3 (9,1)	6 (42,9)	
Infiltración maligna	0 (0)	1 (7,1)	
Indeterminada	2 (6,1)	2 (14,3)	
Isquémica	4 (12,1)	0 (0)	
Pródromos	28 (84,8)	13 (92,9)	0,7
Nauseas	17 (51,5)	5 (35,7)	0,4
Fiebre	10 (30,3)	1 (7,1)	0,1
Dolor abdominal	9 (27,3)	6 (42,9)	0,3
Astenia	16 (48,5)	10 (71,4)	0,2
Anorexia	3 (9,1)	3 (21,4)	0,3
Dolor articular	2 (6,1)	0 (0)	1
Diarrea	0 (0)	1 (7,1)	0,3
Complicaciones extra-hepáticas	7 (21,2)	10 (71,4)	0,002
Insuficiencia respiratoria	1 (3)	11 (78,6)	0,07
Infección	3 (9,1)	2 (14,3)	0,6

Sangrado digestivo	1 (3)	2 (14,3)	0,2
Sangrado extra-digestivo	1 (3)	1 (7,1)	0,5
Hipoglucemia	0 (0)	2 (14,3)	0,08
Aplasia médula ósea	1 (3)	0 (0)	1
Insuficiencia renal aguda	3 (9,1)	7 (50)	0,004
Fracaso multiorgánico	1 (3)	0 (0)	1
Insuficiencia cardíaca	0 (0)	1 (7,1)	0,3
Exitus	2 (6,1)	5 (35,7)	0,018
Sepsis	0 (0)	1 (16,7)	
HIC	0 (0)	1 (16,7)	
FMO	1 (50)	2 (33,3)	0,8
Otra	1 (50)	2 (33,3)	
Tiempo hospitalización (días)	9,1 (8,5)	31,2 (41,6)	0,008
Tiempo pródromos-diagnóstico (días)	9 (8)	14,6 (7,2)	1
MELD al ingreso	21,3 (4,9)	28,9 (8,2)	0,2

* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar.

Abreviaturas: HIC: Hipertensión intracraneal; FMO: Fallo multiorgánico; MELD: Model For End-Stage Liver Disease

Tabla 2: Características analíticas de hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.

Variables *	Hepatitis aguda grave (n=33)	Insuficiencia hepática aguda (n=14)	p
Leucocitos (x10³/μL)			
Basal	5,7 (4,8-9,4)	8,5 (4,7-10,8)	0,700
Máximos	7,3 (6-12,8)	14,1 (11,3-19,2)	0,033
Hemoglobina (g/dl)			
Basal	14,0 (2,1)	12,2 (2,4)	0,010
Mínima (N32/14) †	12,7 (2,8)	9,1 (2,7)	<0,001
Plaquetas (x10³/μL)			
Basal	176 (137,5-225)	157 (93-178)	0,032
Mínima	144 (101-180,5)	50,5 (32,7-103,8)	<0,001
Actividad Protrombina (%)			
Basal (N32/14) †	44,5 (36,3-51,8)	29,5 (18-44)	0,032
Mínima (N30/14) †	39,5 (31-48)	23,5 (11,8-26,3)	<0,001
INR			
Basal	1,8 (1,7-2,2)	2,3 (1,8-3,3)	0,013
Máximo	2,1 (1,8-2,6)	3,5 (2,6-5,7)	<0,001
Fibrinógeno basal (mg/dl)			
Basal (N20/14) †	369,5 (271,8-455,8)	227,5 (125-251)	0,005
Mínimo (N21/13) †	257 (180,5-348,5)	114 (103-161)	<0,001
Factor V (%)			
Basal (N3/6) †	50,3 (24,5)	38,5 (21,3-63,3)	0,667
Mínimo (N2/9) †	54,5 (0,7)	30 (23,6-61)	0,3
Creatinina (mg/dl)			
Basal	0,79 (0,4)	1,1 (0,5)	0,118
Máxima	1 (0,6)	2 (1,7)	0,062
Urea (mg/dl)			
Basal	27 (19,5-40)	38 (17-77,8)	0,101
Máxima (N32/14) †	36 (26,3-47,3)	66 (43,75-160,8)	0,014
ALT (U/L)			
Basal	3080 (1295,5-6757,5)	1640 (793-2853)	0,016
Máxima	4661 (2167-7718,5)	2017 (1126,3-3193,3)	0,002
AST (U/L)			
Basal	2661 (911,50-4890,50)	1893 (1299,5-3040,8)	0,376
Máxima	2809(2023-5316,5)	2276,5 (1299,5-3903,3)	0,520
GGT (U/L)			
Basal (N32/14) †	183 (88,75-352)	227 (101,7-575,5)	0,188
Máxima	261 (160,5-410)	277 (128,5-575,5)	0,302
FA (U/L)			
Basal	157 (133-220,5)	253 (185,8-387)	0,008
Máxima	175 (138-238)	257 (188-387)	0,080

Bb (mg/dl)			
Basal	7,3 (3,3-12,4)	9,8 (5,2-13,5)	0,726
Máxima	10,6 (6,5-13,9)	14,9 (7,4-28)	0,132
Albúmina (g/dl)			
Basal (N17/12) †	3,1 (0,8)	2,7 (0,8)	0,211
Mínima (N21/12) †	2,9 (0,7)	2,4 (0,7)	0,118
LDH (U/L)			
Basal (N21/10) †	1269 (1724,4)	413,50 (290-595,3)	0,155
Máximo (N27/14) †	1173,9 (1557,2)	457 (386,3-867)	0,292
Amonio (µg/dl)			
Basal (N8/9) †	32 (25,5-42,5)	63 (46-109)	0,066
Máximo (N9/14) †	42 (32,5-75)	115,5 (78,3-164)	0,001
Fosfato (mg/dl)			
Basal (N8/5) †	3,5 (1)	2,9 (1)	0,324
Mínimo (N12/11) †	2,9 (0,4)	2,4 (1)	0,082
pH			
Basal (N14/8) †	7,4 (0,1)	7,4 (0,1)	0,1
Mínimo (N15/13) †	7,3 (0,1)	7,4 (0,1)	0,718
Bicarbonato (mEq/L)			
Basal (N14/8) †	22 (5,8)	19,1 (5,3)	0,260
Mínimo (N15/13) †	21,3 (6,3)	17,1 (6)	0,088
Lactato (mg/dl)			
Basal (N10/6)	13,3 (10,2-45,1)	48,2 (11,2-68,8)	0,393
Máximo (N12/10)	13,9 (10,7-46,9)	52,3 (31,8-79,1)	0,045
Tiempo normalización perfil hepático (semanas) (N22/3) †			
	23,8 (14,3-41,6)	26,4 (26,2)	0,817

* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: INR: International Normalized Ratio; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa; FA: Fosfatasa alcalina; Bb: Bilirrubina; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 3. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de los pacientes con insuficiencia hepática aguda.

Variables *	Todos (n=14)	Hiperaguda (n=9)	Aguda (n=5)	p
Edad (años)	54,7 (23,2)	58,3 (22,8)	48,1 (24,8)	0,454
Sexo (Mujer)	9 (64,3)	6 (66,7)	3 (60)	1
Raza				0,226
Caucásica	12 (85,7)	8 (88,9)	4 (80,0)	
Afroamericana	1 (7,1)	0 (0)	1 (20,0)	
Asiática	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
Etiología:				0,305
Virus hepatitis B	2 (14,3)	1 (11,1)	1 (20,0)	
Tóxica paracetamol	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
Tóxica no paracetamol	2 (14,3)	0 (0)	2 (40,0)	
Hepatitis autoinmune	6 (42,9)	4 (44,4)	2 (40,0)	
Infiltración maligna	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
Indeterminada	2 (14,3)	2 (22,2)	0 (0)	
Encefalopatía hepática al ingreso:				0,548
No	11 (78,6)	6 (66,7)	5 (100)	
I	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
II	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
III	1 (7,1)	1 (11,1)	0 (0)	
IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Encefalopatía hepática máxima:				0,665
No	2 (14,3)	1 (11,1)	1 (11,1)	
I	1 (7,1)	0 (0)	1 (20)	
II	4 (28,6)	3 (33,3)	1 (20)	
III	3 (21,4)	2 (22,2)	1 (20)	
IV	4 (28,6)	3 (33,3)	1 (20)	
MELD al ingreso	28,9 (8,2)	31,7 (8,5)	23,8 (4,8)	0,048
MELD al trasplante hepático	33,2 (8,6)	41,5 (5,0)	27,7 (4,7)	0,051
Cumplimiento criterios King's College	7 (50)	2 (22)	5 (100)	0,021
Cumplimiento criterios Clichy	5 (35,7)	4 (66,7)	1 (25)	0,524
Inclusión lista trasplante	5 (35,7)	2 (22,2)	3 (60)	0,266
Causa exclusión:				1
Edad avanzada	1 (7,1)	1 (50)	0 (0)	
Comorbilidad significativa	2 (14,3)	1 (50)	1 (100)	
Trasplante hepático	5 (35,7)	2 (22,2)	3 (60)	0,266
Tiempo en lista trasplante hepático	1,2 (0,8)	2,0 (0,0)	0,7 (0,6)	0,053
Supervivencia sin trasplante hepático	4 (44,4)	3 (42,9)	1 (50)	1
Supervivencia con trasplante hepático	5 (100)	2 (100)	3 (100)	1

Causa éxitus:				0,441
Sepsis	1 (7,1)	1 (25)	0 (0)	
Hipertensión intracraneal	1 (7,1)	1 (25)	0 (0)	
Fracaso multiorgánico	2 (14,3)	1 (25)	1 (50)	
Otra	2 (14,3)	1 (25)	1 (50)	

* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar.

Abreviaturas: MELD: Model For End-Stage Liver Disease.

Tabla 4. Tratamientos recibidos en pacientes con hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.

Variables *	Hepatitis aguda grave (n=33)	Insuficiencia hepática aguda (n=14)	p
Plasma (N29/N14) †	9 (31%)	11 (78,6%)	0,008
N-acetil cisteína (N29/N14) †	7 (24,1%)	10 (71,4%)	0,007
IBP (N29/N14) †	13 (44,8%)	10 (71,4%)	0,119
Lactulosa (N29/N14) †	7 (24,1%)	12 (85,7%)	< 0,001
Rifaximina (N29/N14) †	1 (3,4%)	7 (50%)	0,001
Antibiótico (N29/N14) †	13 (44,8%)	9 (64,3%)	0,332

* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: IBP: inhibidores de la bomba de protones

Tabla 5. Características analíticas agrupadas por etiología de la hepatitis aguda grave e insuficiencia hepática aguda.

Variables *	VHA (n=18)	VHB (n=2)	Tóxica paracetamol (n=3)	Tóxica no paracetamol (n=6)	Hepatitis autoinmune (n=9)	Infiltración maligna (n=1)	Indeterminada (n=4)	Isquémica (n=4)	p
MELD									
Al ingreso	21,2 (3,1)	28 (5,7)	19,3 (11)	22,7 (5,4)	27,9 (4,2)	23	33,3 (12,5)	16,8 (5,4)	0,002
Al trasplante	0	1 (45)	0	2 (28,5)	2 (32)	0	0	0	0,04
Leucocitos (x10³/μL)									
Basal	5,6 (1,9)	10,4 (0,4)	13,1 (5,9)	7,9 (6)	7,2 (2,6)	15,3	5,8 (3,3)	17,6 (4,2)	<0,001
Máxima	6,8 (1,9)	18,3 (6)	14,5 (4)	11,7 (7)	14,1 (4,5)	20,4	9,5 (5,7)	22,1 (8)	<0,001
Hemoglobina (g/dl)									
Basal	14,7 (1,6)	12,4 (0,4)	13,5 (2,7)	12,1 (2,7)	13,1 (2,3)	13,8	12,9 (3,4)	11,9 (2,7)	0,2
Min	14,2 (1,8)	7,3 (0,2)	12,2 (3,2)	10,4 (3,2)	10,7 (3,3)	10,3	8,2 (0,5)	9,7 (2,8)	<0,001
Plaquetas (x10³/μL)									
Basal	192 (82)	129 (31)	239 (57)	176 (113)	165 (38)	93	115 (53)	174 (23)	0,3
Mínima	155 (45)	74 (88)	131 (27)	120 (80)	86 (51)	30	37 (38)	137 (55)	0,003
Actividad Protrombina (%)									
Basal	43,3 (9,2)	33(11,3)	40,7 (26)	46,2 (13,7)	34,3(13,8)	37	29 (20,1)	44 (14,3)	0,4
Mínima	40,9 (9,5)	18 (7,1)	23 (10,6)	39,9 (14,6)	26,7 (11,5)	27	25,3 (20,7)	39,5 (8,7)	0,022
INR									
Basal	1,9 (0,4)	2,5 (0,8)	3,3 (3)	1,8 (0,6)	2,3 (0,8)	2,1	5,3 (6,2)	2,1 (0,6)	0,1
Máxima	2 (0,5)	4,8 (0,8)	4 (2,4)	2,8 (1,1)	3,5 (2,6)	2,7	5,8 (5,9)	2,3 (0,4)	0,1
Fibrinógeno (mg/dl)									
Basal	388,7 (65,8)	250,5 (0,7)	440,7 (224,8)	332,7 (91,3)	159,9 (58,3)	146	333,5 (157,8)	355,3 (172,7)	0,012
Mínima	298,2 (86,5)	141,5 (50,2)	335,7 (141,1)	181 (60,4)	129 (47,1)	114	172,3 (87,5)	288 (133,1)	0,005

Variables *	VHA (n=18)	VHB (n=2)	Tóxica paracetamol (n=3)	Tóxica no paracetamol (n=6)	Hepatitis autoinmune (n=9)	Infiltración maligna (n=1)	Indeterminada (n=4)	Isquémica (n=4)	p
Factor V									
Basal	0	1 (50)	0	0	7 (46,6)	0	0	1 (26)	0,8
Mínima	0	1 (21,2)	0	2 (60,5)	38,6 (21,8)	0	1 (30)	0	0,4
Creatinina (mg/dl)									
Basal	0,7 (0,1)	0,8 (0,5)	0,8 (0,3)	1 (0,8)	0,8 (0,4)	1,4	1,4 (0,6)	0,9 (0,2)	0,1
Máxima	0,8 (0,2)	3,7 (2,9)	0,9 (0,2)	1,2 (0,9)	1,3 (0,8)	1,8	3 (2,1)	0,9 (0,2)	<0,001
Urea (mg/dl)									
Basal	25,9 (10)	34 (24)	31,7 (12)	33,3 (17,3)	34,6 (32,8)	110	71,5 (50,4)	58,5 (16,8)	0,003
Máxima	30,9 (9)	136,5 (109,6)	32,7 (12,1)	52,5 (33)	74,8 (59,6)	148	122 (73,6)	63,3 (21,9)	0,001
Perfil analítico									0,4
Hepatocelular	18 (100)	2 (10)	3 (100)	5 (83,3)	9 (100)	1 (10)	4 (100)	4 (100)	
Mixto	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Colestásico	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Ratio AST/ALT basal									0,024
<1	15 83,3)	1 (50)	1 (33,3)	1 (16,7)	4 (44,4)	0 (0)	2 (50)	0 (0)	
>1	3 (16,7)	1 (50)	2 (66,7)	5 (83,3)	5 (55,6)	1 (100)	2 (50)	4 (100)	
ALT (U/L)									
Basal	6047 (3056)	2929 (1361)	3330 (3998)	925 (630)	1668 (874)	425	2632 (1252)	2018 (1134)	<0,001
Máxima	6533 (2811)	3027 (1500)	9230 (1514)	1373 (1096)	1835 (809)	1150	2765 (1472)	2569 (965)	<0,001
AST (U/L)									
Basal	3717 (2193)	2633 (76)	6024 (4914)	1065 (610)	1877 (898)	1475	2260 (1340)	3220 (2223)	0,025
Máxima	4254 (2391)	1955 (883)	8817 (776)	2001 (1601)	1895 (906)	10190	2260 (1340)	3792 (1462)	<0,001
GGT (U/L)									
Basal	280 (127)	195 (105)	57 (29)	285 (301)	272 (254)	1437	220 (157)	123 (64)	<0,001
Máxima	320 (132)	304 (50)	115 (59)	424 (272)	306 (251)	1437	351,8 (215)	159 (68)	<0,001

Variables *	VHA (n=18)	VHB (n=2)	Tóxica paracetamol (n=3)	Tóxica no paracetamol (n=6)	Hepatitis autoinmune (n=9)	Infiltración maligna (n=1)	Indeterminada (n=4)	Isquémica (n=4)	p
Fosfatasa alcalina (U/L)									
Basal	170 (42)	204 (16)	135 (60)	274 (113)	214 (96)	561	248 (110,8)	179 (90)	0,001
Max	185 (39)	205 (14)	138 (64)	372 (139)	253 (171)	595	259 (118)	216 (115)	0,002
Bilirrubina (mg/dl)									
Basal	7,8 (3,3)	20,5 (12,4)	1,8 (1)	10,9 (8,5)	15,2 (6,9)	3,8	17,9 (15,1)	1,7 (1,3)	0,002
Máxima	10,1 (2,8)	52,0 (14,5)	2,4 (1,3)	17,6 (11,2)	19 (9,9)	5,5	22,4 (14,3)	2,6 (1,3)	<0,001
Albúmina (g/dl)									
Basal	3,3 (0,7)	3 (0,3)	3,1	2,9 (0,3)	2,6 (0,9)	0	3,4 (0,4)	2 (1,1)	0,3
Mínima	3,2 (0,6)	2,7 (0,7)	0	2,5 (0,6)	2,3 (0,8)	0	3,1 (0,3)	2 (1,2)	0,033
LDH (U/L)									
Basal	1205 (934)	651 (248,9)	7947	460 (58,5)	372,5 (74,4)	3,8	678 (270,8)	1176 (1129)	<0,001
Máxima	1227 (883)	651 (248,9)	4675 (4627)	783 (893)	400 (78)	5,5	706 (228)	886 (943)	0,002
Amonio (µg/dl)									
Basal	22,5 (2,1)	70,5 (10,6)	66,7 (43)	45	103,8 (56,9)	42	39,3 (8,4)	30	0,4
Máxima	45 (9,9)	200 (46,7)	101 (65,5)	97,3 (22,5)	120,2 (47,3)	90	50,5 (14)	36 (8,5)	0,10
Fosfato (mg/dl)									
Basal	2,9	3,8	0	3,5 (0,7)	2,9 (0,8)	0	2,9	4,4 (2,1)	0,7
Mínima	2,8 (0,1)	1,9	1,8	2,9 (0,6)	2,4 (0,8)	4,5	2,6 (0,3)	2,8 (0,5)	0,2
pH									
Basal	7,4 (0,03)	7,4	7,4 (0,07)	7,4 (0,08)	7,4 (0,01)	0	7,3 (0,04)	7,3 (0,1)	0,1
Mínima	7,4 (0,03)	7,4 (0,09)	7,4 (0,06)	7,3 (0,03)	7,4 (0,09)	7,3	7,2 (0,06)	7,3 (0,1)	0,7
Bicarbonato (mEq/L)									
Basal	24,7 (1,9)	16,4	17,8 (1)	22,2 (5)	22,1 (3,7)	0	14,3 (2,7)	22,7 (9,7)	0,2
Min	24,7 (1,9)	20,2 (8)	16,5 (2,3)	21,2 (8)	19,4 (5,3)	12	10,8 (2)	21,9 (8,9)	0,1

Variables *	VHA (n=18)	VHB (n=2)	Tóxica paracetamol (n=3)	Tóxica no paracetamol (n=6)	Hepatitis autoinmune (n=9)	Infiltración maligna (n=1)	Indeterminada (n=4)	Isquémica (n=4)	p
Lactato (mg/dl)									
Basal	11, 7(2,1)	52,2 (12,4)	0	18	33,5 (27,6)	92,4	23,4 (29,4)	45,8 (50,1)	0,4
Máxima	11,7 (2,1)	56,3 (6,6)	0	41,1 (19,4)	44,1 (11,4)	133,7	62,5 (74)	47,1 (48,7)	0,3
Ig G	1509 (624)	1645 (92)	963 (6)	1735 (633)	2364 (1990)	0	817 (161)	0	0,3
Ig M	455 (181)	72 (23)	167 (90)	131 (85)	168 (131)	0	123 (129)	0	<0,001
Ig A	426 (109)	389 (239)	264 (38)	310 (153)	333 (174)	0	358 (209)	0	0,7
Tiempo normalización perfil hepático (días)	28,8 (18,2)	0	18 (18,3)	12,6	34,2 (20)	0	14,9	42,7 (34)	0,6

*Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes, y las cuantitativas a través de la media y desviación estándar.

Abreviaturas: MELD: Model For End-Stage Liver Disease; INR: International Normalized Ratio; ALT: Alanina aminotransferasa; AST: Aspartato aminotransferasa; GGT: Gamma glutamil trasnferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa.

Tabla 6. Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con hepatitis autoinmune.

Variables *	HAG e IHA (n=9)
Edad (años)	53,0 (21,1-66,5)
Sexo (Mujer)	7 (77,8)
Raza (Caucásico)	9 (100)
Embarazo	1 (11,1)
Comorbilidades	6 (66,7)
Respiratoria	1 (11,1)
Enfermedad autoinmune	3 (33,3)
Cáncer hematológico	1 (11,1)
Otra	1 (11,1)
Tipo hepatitis	
Hepatitis aguda grave (HAG)	3 (33,3)
Insuficiencia hepática aguda (IHA)	6 (66,7)
Clasificación insuficiencia hepática aguda	
Hiperagudo	4 (44,4)
Agudo	2 (22,2)
Pródromos	8 (88,9)
Nauseas	4 (44,4)
Dolor abdominal	3 (33,3)
Astenia	6 (66,7)
Anorexia	2 (22,2)
Complicaciones extrahepática	5 (55,6)
Insuficiencia respiratoria	1 (11,1)
Infección	1 (11,1)
Sangrado digestivo	1 (11,1)
Sangrado extra-digestivo	1 (11,1)
Hipoglucemia	1 (11,1)
Insuficiencia renal aguda	3 (33,3)
ANOs convencionales	
Negativo	2 (22,2)
Positivo	7 (77,8)
Inmunoblot (N6)	
Negativo	5 (83,3)
Positivo	1 (16,7)
Ig G	
Baja	1 (11,1)
Normal	4 (44,4)
Alta	4 (44,4)
Ig A	
Baja	0 (0)

Normal	6 (66,7)
Alta	2 (22,2)
Ig M	
Baja	0 (0)
Normal	5 (55,6)
Alta	4 (44,4)
Anticuerpos e Ig G	
ANOE's positivos e Ig G aumentada	5 (55,6)
ANOE's positivo solo	2 (22,2)
Ig G aumentada solo	1 (11,1)
Ninguno alterado	1 (11,1)
Biopsia hepática	6 (66,7)
Hepatitis interfase	5 (83,3)
Hepatitis lobulillar	6 (100)
Infiltrado linfoplasmocitario predominante	1 (11,1)
Rosetas	3 (50)
Emperipolesis	2 (33,3)
Grado fibrosis	
1	2 (33,3)
3	4 (66,7)
GPVH (mmHg) (N5)	13,0 (10,5-13,5)
Ratio AST/ALT basal	
<1	4 (44,4)
>1	5 (55,6)
Tratamiento con corticoides	9 (100)
Trasplante hepático	2 (22,2)
Éxito	0 (0)

* Las variables cualitativas se expresan en números absolutos y porcentajes.

† Representa el número de pacientes con cada variable disponible dentro de cada grupo. Si está disponible en todos los pacientes no se especifica.

Abreviaturas: ANOE's: anticuerpos no organoespecíficos (anti-músculo liso y antinucleares); Ig: inmunoglobulinas, Inmunoblot: analiza Ro-52, SLA/LP, LC-1, LKM-1, gp210, PML, Sp-100, M2-3E, AMA-m2; GPVH: gradiente de presión venoso hepático; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa